

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 64-013021

(43)Date of publication of application : 17.01.1989

(51)Int.Cl.

A61K 31/23  
 A61K 7/00  
 A61K 7/02  
 A61K 7/06  
 A61K 7/075  
 A61K 9/00  
 A61K 31/23  
 A61K 33/00  
 A61K 33/00  
 A61K 33/00  
 A61K 33/00  
 A61K 33/00  
 A61K 33/00  
 A61K 33/00  
 A61K 33/00

(21)Application number : 63-103715

(71)Applicant : EFAMOL LTD

(22)Date of filing : 26.04.1988

(72)Inventor : HORROBIN DAVID F

(30)Priority

Priority number : 87 8709892    Priority date : 27.04.1987    Priority country : GB

87 8719988    25.08.1987    GB

88 8802016    29.01.1988    GB

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING LITHIUM SALT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a pharmaceutical composition containing lithium salt facilitating transfer of a poly(unsaturated fatty acid) (PUFA) and/or lithium from an aqueous phase to fat phase, accelerating the incorporation thereof and providing a medicine having heightened treatment efficiency by including a lithium salt of the PUFA.

CONSTITUTION: This pharmaceutical composition includes a lithium salt of a 18-22C PUFA (e.g.  $\gamma$ -linolenic acid and linoleic acid) having at least two unsaturated C-C bonds with a physiologically permissible vehicle or carrier material. Further, a gastric fluid resistant and release delaying coating is applied on the lithium salt when the lithium salt is a solid medicine applied to the stomach for a treatment for Alzheimer's disease by an oral dose. A transfer of

the lithium salt to a lipid circumstance, which is difficult by a conventional lithium salt used in a lithium treatment, is accelerated, and thereby such a large amount of the lithium ion as to be achieved only by administering an impermissible poisonous amount of the lithium salt can be sent to a specific portion.

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑧ 公開特許公報(A)

昭64-13021

⑪ Int. Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 31/23  
7/00  
7/02  
7/06

識別記号

ADY

庁内整理番号

7330-4C  
C-7306-4C  
Z-7306-4C  
7430-4C※

⑫ 公開 昭和64年(1989)1月17日

審査請求 未請求 請求項の数 18 (全 16 頁)

⑬ 発明の名称 リチウム塩含有薬学的組成物

⑭ 特 願 昭63-103715

⑮ 出 願 昭63(1988)4月26日

優先権主張 ⑯ 1987年4月27日⑰ イギリス(GB)⑱ 8709892

⑲ 1987年8月25日⑳ イギリス(GB)㉑ 8719988

㉒ 1988年1月29日㉓ イギリス(GB)㉔ 8802015

⑬ 発 明 者 デイビッド・フレデリック・ホロビン イギリス国、サリー、ハスルメア、ライセ・ヒル・マーク  
⑮ 出 願 人 エファモル・ホールディングス・ピエールシ イギリス国、サリー ジーユー1・1ビーエー、ギルドフ  
ー オード、ウッドブリッジ・メドウズ、エファモル・ハウス  
(番地なし)

⑯ 代 理 人 弁理士 岩見谷 周志  
最終頁に続く

#### 明 細 書

##### 1. 発明の名称

リチウム塩含有薬学的組成物

##### 2. 特許請求の範囲

(1) 少なくとも2つの不飽和炭素—炭素結合を有するC<sub>18-22</sub> 多不飽和脂肪酸のリチウム塩を、少なくとも一種の生理学的に許容される賦形剤または担体材料と共に含有してなる組成物で、ただし該組成物がアルツハイマー病の治療における胃への経口投与に適合された固体制剤である場合には、含まれる前記リチウム塩には胃酸抵抗性緩放性コーティングが施されているものである薬学的組成物。

(2) 特許請求の範囲第1項に記載の組成物であって、リチウム治療および/またはC<sub>18-22</sub> 多不飽和脂肪酸治療に反応する状態を予防するのに、または脂質エンベロープを有するウイルスのヒトもしくは動物の間のまたは人体もしくは動物体の細胞間の伝達を阻害するのに使用される組成物。

(3) 特許請求の範囲第2項に記載の組成物であっ

て、非経口投与に、または必須脂肪酸欠乏症およびそれに伴う状態；炎症性および免疫学的障害；精神障害；平滑筋痙攣に伴う障害；糖尿病およびそれに伴う合併症；癌；アルコール中毒症；コンプレクシオンスキン；および心血管系の障害から産ばれる状態を予防するのに使用される組成物。

(4) 特許請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の組成物であって、経口投与に適合され、前記リチウム塩に胃酸抵抗性緩放性コーティングが設けられている組成物。

(5) 特許請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の組成物であって、局所投与に適合した剤形であるもの。

(6) 特許請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の組成物であって、非経口投与に適合した剤形であるもの。

(7) 特許請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の組成物であって、前記リチウム塩が、生理学的に許容される希釈された液体に、溶液、懸濁液または乳剤の形で含まれているもの。

(6)特許請求の範囲第7項に記載の組成物であって、 $n-3$   $C_{18-22}$  多不飽和脂肪酸のリチウム塩少なくとも一種と、 $n-6$   $C_{18-22}$  多不飽和脂肪酸のリチウム塩少なくとも一種とを含有してなる非経口栄養組成物であるもの。

(7)特許請求の範囲第7項または第8項に記載の組成物であって、前記のリチウム塩もしくは塩類と、ビタミン、必須ミネラルおよびカロリー源から選ばれる別の栄養成分少なくとも一種とを水溶液として含有してなる非経口栄養液剤であるもの。

(8)特許請求の範囲第1項ないし第7項に記載の組成物であって、栄養補助剤の形態であるもの。

(9)特許請求の範囲第10項に記載の組成物であって、前記リチウム塩を、ビタミンA、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、C、DおよびEならびに生理学的に許容されるカルシウム、鉄、亜鉛、マンガンおよび鉄の化合物類から選ばれる4種以上のビタミンまたはミネラルと共に含有してなる組成物。

(10)  $C_{18-22}$  多不飽和脂肪酸のリチウム塩を、少

なくとも一種の担体材料と共に含有してなる消毒組成物。

(11)特許請求の範囲第12項に記載の組成物であって、さらに別の殺生物剤少なくとも一種を含有してなる組成物。

(12)特許請求の範囲第1項ないし3項、5項、7項、12項および13項のいずれか1項に記載の組成物であって、前記の担体材料として、前記のリチウム塩が含浸されるウエブ基材を有するもの。

(13)特許請求の範囲第1項ないし第14項のいずれか1項に記載の組成物であって、脂質または脂質溶剤担体材料を有するもの。

(14)特許請求の範囲第12項ないし第15項のいずれか1項に記載の消毒組成物を表面に適用することからなる、脂質エンベロープを持つウイルスの伝達を防止する方法。

(15)特許請求の範囲第16項に記載の方法で、性交伝播性疾患の伝播を抑制する方法であって、前記組成物を体液と接触しやすい無生命の表面または体の外表面に塗布することを含む方法。

(16)  $C_{18-22}$  多不飽和脂肪酸のリチウム塩を、生理学的に許容される錠剤または担体材料の少なくとも一種と共に含有してなる組成物のコーティングを備え、または該組成物が含浸されてなる性交用器具。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は、薬学的、栄養および消毒の組成物に関し、特に多不飽和脂肪酸のリチウム塩を含有する組成物、このようなリチウム塩を薬学的組成物の調製に使用すること、このようなリチウム塩によるヒトのまたはヒト以外の体の治療に関する。

#### (従来技術とその問題点)

リチウム塩、特に炭酸リチウムのようなリチウム塩の経口投与および非経口投与は、そううつ病の治療に広範囲に利用されている。リチウム塩をジホモ-γ-リノレン酸、γ-リノレン酸およびリノール酸のような多不飽和脂肪酸と一緒に経口投与して、アルツハイマー病、炎症、および体内のプロスタグランジン失調に起因する平滑筋の痙

攣を治療することも提案されている。陰部ヘルペスのようなウイルス感染の局所的治療にも用いられ成功している。

リチウム塩の治療は他のいくつかの状態の治療にも用いられまたは提案されている。例えば、アルコール中毒症、種々の痴呆症、攻撃、精神分裂病、単極性うつ病、皮膚障害（接触皮膚炎、アトピー皮膚炎、脂漏性皮膚炎、乾癬およびアタネを含む）、免疫学的障害、喘息、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、および過敏性腸症候群である。

多飽和脂肪酸が殺ウイルス活性その他の生理学的活性を有することも知られており、例えば次のような状態の治療に使用されておりまた提案されている。アトピー性障害（アトピー性湿疹、喘息およびアレルギー性鼻炎）、アトピーに伴う障害（クローン病、潰瘍性大腸炎、中耳炎、およびネフローゼ症候群を含む）、胸部および消化器の良性疾患、月経前の胸部疾患（周期性乳房痛）、胸部、前立腺または他の癌、糖尿病および糖尿病の

合併症（ネフロパシー（腎障害）、ニューロパシー（神経障害）、樹膠症、および大血管と微小血管の心臓血管合併症を含む）、アルコール中毒症およびアルコール中毒の合併症、精神分裂症、うつ病および遅発性ジスギネシア（運動異常症）その他の精神障害、血中の高いコレステロールおよび／またはトリグリセリド濃度に伴う状態、高血圧に伴う状態、血栓症障害の進展により増加したリスクに伴う状態、冠状心臓疾患の進展に伴って増加したリスクに伴う状態、胃、十二指腸もしくは膵臓の他の部分における潰瘍に伴う状態、逆流性食道炎もしくは過敏性腸症候群に伴う状態、および慢性関節リウマチ、変形性関節症もしくは炎症に伴う他の疾患に伴う状態、結合組織の損傷、またはシェーグレン症候群、レイノー症候群、全身性エリテマトーデス（紅斑性狼瘡）、結節性多発関節炎、原発性胆汁性肝硬変、多発性嚢胞症、急性および慢性の糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、糖尿病性ネフロパシー（腎症）その他の腎臓疾患があげられる。多不飽和脂肪酸は例えば、外科手

術を受けるあるいは受けた患者に対する経口および非経口の栄養にも使用されている。しかし、非経口の栄養ないしは栄養においては、患者の全ての栄養要求に合うことが出来る非経口投与可能な単一の組成物を処方することは容易ではないことが判明した。というのは、必須栄養素、例えばビタミン、ミネラルおよびカロリー源の大部分は水溶液に処方できるが、必須脂肪酸はその脂質としての性質のために処方できないからである。

均質で単一相の非経口栄養液剤を調製し投与することに伴う困難のために、必須脂肪酸は通常このような液剤から省かれてきた。その結果、非経口投与を長期に渡って行わなければならないために必須脂肪酸の省略が許されない場合には、必須脂肪酸を別個に脂質乳剤として投与する必要があった。脂質乳剤（エマルジョン）のこのような非経口投与には実際的に問題があり、特に幼児にとっては、危険（例えば、脂肪塞栓症の危険）が予想されている。

すなわち、長期非経口栄養のための液剤は典型

的には、必須アミノ酸、タンパク質、グルコースおよび／または他の炭水化物、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、クロライド、アセテート、フォスフェート、亜鉛、銅、ヨウ素、マンガン、ビタミンA、D、E、C、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、パントテン酸および葉酸を含有している。その他の必須栄養素が添加されてもよい。すなわち、例えば、非経口栄養液剤は、典型的には、アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、システイン、および／またはシスチン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、レベチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、デスチロース（右旋糖）、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロライド、およびマグネシウムを含有することができ、投与前にさらに、ミネラル類、例えば、リン酸塩、銅、鉄、マンガン、亜鉛、フッ化物およびヨウ化物の供給源を添加してもよい。このような非経口栄養液剤は、例えば、次にVanin Glucose

およびPed-BI（いずれも、英国ウクスブリッジのカビビトラム社（Kabivitrum Ltd.）から入手可能）から作ることができる。

経口栄養を一時的に行えなくなる外科的もしくはその他の手術の前後に用いられる短期の静脈液剤および栄養の支えとなる液剤には、典型的には、生理学的に許容される食塩水もしくは緩衝溶液の形でグルコースが含まれている。

短期および長期のいずれのタイプの非経口栄養液剤も必須脂肪酸を食んでいない。患者が非経口栄養しか受け取っていない場合には、少なくとも3つの理由により必須脂肪酸欠乏症が急速に進展する恐れがある。(1)必須脂肪酸が口から摂取されていない。(2)非経口液剤が脂質の体内の貯蔵場所からの移動を妨害し、身体自体が保有している必須脂肪酸の利用能力を低下させる傾向がある。(3)高いグルコース摂取は特に必須脂肪酸であるリノール酸およびα-リノレン酸の6-脂飽和を妨害する傾向がある。これらの必須脂肪酸がそれらの栄養効果を十分に発揮する必要がある場合には、

体内における $\gamma$ -脂肪酸は必要である。

上述のように、必須脂肪酸は、脂質乳剤の形で、通常リノール酸を含有し $\alpha$ -リノレン酸は含まないまたは含まない形の脂質乳剤として通常投与されなければならない。ある種の専門医用乳剤、特に小児科用のものは、 $n-6$ 必須脂肪酸である $\gamma$ -リノレン酸および $n-3$ 必須脂肪酸であるエイコサペンタエン酸のような $\gamma$ -脂肪酸と $\omega$ -脂肪酸をも含有することができる。このような乳剤は副作用を避けることができ、未熟児の腸に対する影響について特に懸念がもたれている。非経口栄養用の代表的な必須脂肪酸乳剤は、例えばカビトラム社のイントラリピッド(Intralipid)製品である。

上述したように、リチウム塩と多不飽和脂肪酸を一緒に投与することがプロスタグランジン失調に伴うと推定されている疾患の治療に対して提案されており、またEP-A-234733には、 $\gamma$ -リノレン酸リチウムおよび/またはエイコサペンタエン酸リチウムを含有する経口投与用カプセルであってアルツハイマー病の治療に用いるものが提案さ

れている。しかし、ドラッグデリバリーまたは治療効果の点でいかなる特有の利点もリチウム-多不飽和脂肪酸塩を用いたことから得られるのか全く示唆されていないし、このような塩の投与がリチウム塩と多不飽和脂肪酸とを一緒に投与した場合に予想される治療効果を超える治療効果をもたらすのかも全く示唆されていない。さらに、後述するように、このような使用法の主な利点は、胃の通過後までこれらの塩の放出を遅らせる方法で投与しない限り、経口投与においては達成されない。

さて本発明者らは多不飽和脂肪酸のリチウム塩が予想外の有益な物理化学的性質を有し、その物理化学的性質のためにこれらの塩はリチウム治療におけるリチウムの投与において、または多不飽和脂肪酸治療における多不飽和脂肪酸の投与において使用するのに特に好適な化合物となることを見出した。

特に、本発明者らは、ほとんどの生理学的に許容されるリチウム塩が脂質に易溶性ではなく、ほ

1 1

とんどの多不飽和脂肪酸が水に易溶性でないにもかかわらず、多不飽和脂肪酸のリチウム塩が意外なことに常温において結晶性の固体で、水にもアルコールにも良好に溶解することを見出した。したがって、これらの特性は、これらの塩を使用して薬学的およびその他の組成物を製造するのに特に役立つ。これらの塩は、投与後に、リチウムおよび/または多不飽和脂肪酸の生体による取り込みを促進するのに使用でき、特にリチウムおよび/または多不飽和脂肪酸の水性相から脂質相への移動またはその逆が望ましい場合に使用することができる。すなわち、例えば、リチウム治療に従来使用されたりチウム塩（これは上述のように脂質に容易には溶けない）は、主に脂質からなる環境に進入することは困難であるので、このような進入（例えば、細胞への進入、皮膚内への進入または血液循環門を通過する進入）が望まれる場合には問題を生ずることになる。しかし、リチウムのこのような脂質環境への進入が多不飽和脂肪酸のリチウム塩の場合には、助長される。

1 2

同様に、従来投与されていた多不飽和脂肪酸の水溶性は比較的低いので次の様な時に問題を生じている。細胞外液の血管内小孔(compartments)および血管内の小孔の両方を通じて脂肪酸の均一な分布を実現する試みを行った時、多不飽和脂肪酸を経口的に（特に、脂質吸収障害を有する患者に）または非経口的に、特に静脈を通して、投与する試みを行った時、または多不飽和脂肪酸を化粧品として許容される水性ベースとして局所的に投与する時である。これらの問題は、この酸をその水溶性リチウム塩として投与することによって低減することができる。

（問題点を解決するための手段）

そこで、一つの様相において、本発明は、少なくとも2つの不飽和炭素-炭素結合を有する $C_{10-22}$ 多不飽和脂肪酸（脂肪酸を、以下、 $C_{10-22}$ PUFA という）のリチウム塩（脂肪酸を、以下、 $C_{10-22}$ PUFA塩という）を、少なくとも一種の生理学的に許容される賦形剤または担体材料と共に含有してなる組成物で、ただし該組成物がアル

ツハイマ一病の治療における胃への経口投与に適合された固体制剤である場合には、含まれる前記リチウム塩には胃酸抵抗性遅放性コーティングが施されているものである薬学的組成物を提供するものである。好ましい組成物としては、エンベロープを有するウイルスおよびそれに伴う疾患を予防する (cohort) 組成物、リチウム治療および／または  $C_{12-22}PUPA$  治療に反応する状態を予防する組成物が含まれる。

別の様相において、本発明は、リチウムおよび／または  $C_{12-22}PUPA$  治療に反応する状態の治療に用いられる治療剤の製造への  $Li(C_{12-22}PUPA)$  塩の使用であって、ただし該治療剤がアルツハイマ一病の治療における胃への経口投与に適合された固体制剤とされるものである場合には、前記  $Li(C_{12-22}PUPA)$  塩には胃酸抵抗性遅放性コーティングが施されているものである。前記使用をも提供するものである。この治療剤をこのようにしてその治療に使用することができる状態には、リチウムおよび／または  $C_{12-22}PUPA$  治療が提案されてい

るものとして本明細書で述べた種々の状態がある。しかし、この治療剤は、非経口栄養または次に述べる状態の治療に特に好ましく使用することができる。炎症性および免疫学的障害 (慢性関節リウマチ、変形性関節症、アトピー皮膚炎およびその他の形態の皮膚炎、乾癬、クローン病ならびに潰瘍性大腸炎を含む)；精神障害 (そううつ病、分裂症およびアルコール中毒症を含む)；平滑筋障害に伴う障害 (喘息、潰瘍性大腸炎および月経困難症を含む)；糖尿病ならびに糖尿病の特性、神経学的顕微性および心臓血管性の合併症；癌 (胸部、前立腺およびその他の癌を含む)；および心臓血管障害 (高血圧症、トリグリセリドの高血中濃度症、全コレステロールの血中高濃度症または LDL コレステロールの血中高濃度症、および血栓障害を含む)。

$Li(C_{12-22}PUPA)$  塩はエンベロープを持つウイルスの、体外表面間および体内における細胞間の伝達を阻害するのに使用することができ、そこでさらに別の様相において本発明は、例えば、ウ

イルスに汚染されやすい無生命の表面の洗浄のごとき表面洗浄用の消毒組成物であって、 $Li(C_{12-22}PUPA)$  塩を、少なくとも一種の担体材料と共に、さらに場合によっては別の殺生物剤、例えば殺ウイルス剤または殺菌剤 (bactericides) と共に含有してなる組成物を提供するものである。

さらに別の様相において本発明は、リチウムおよび／または  $C_{12-22}PUPA$  治療に反応する状態を予防する、ヒトまたは動物体の治療方法であって、ヒトまたは動物体に有効量の  $Li(C_{12-22}PUPA)$  塩を投与することを含んでなり、ただし  $Li(C_{12-22}PUPA)$  塩がアルツハイマ一病の治療のために胃に経口的に投与される場合には胃酸抵抗性コーティングが施されているものである方法をも提供する。

胃に経口的に投与される時、胃の内容物の pH のために、 $Li(C_{12-22}PUPA)$  塩は溶解しやすく、その結果  $Li(C_{12-22}PUPA)$  塩および PUPA 本来の作用である、水性相および脂性相の境界を機動的相互の移動性を高めるという作用が低下する。したがって本発明によると、経口投与のためには、

$Li(C_{12-22}PUPA)$  塩は、胃での溶解が最小になるような方法で、例えば、腸溶性のすなわち胃酸抵抗性のコーティングもしくはケーシングを設けることにより、またはチューブにより例えば液剤として直接腸に投与することによって、提供されることが最も好ましい。したがって、好適な腸溶性コーティングを施された組成物としては、アクリレート (例えば、Rohm 及び Co. 製の腸溶性 Eudragit コーティング材料)、セルロースアセテートフタレートまたは組成物が腸に到達するまで活性物質の放出を遅らせる働きをする他の適当な材料からなる腸溶性コーティングを備えたカプセルまたは錠剤が挙げられる。

従来、リチウム治療は、リチウムの毒性に起因する制約のもとで行われてきた。しかし、この治療がリチウムの脂質相への透入ないしは透過、例えば、細胞壁の透過または血液脳関門の横断を必要とする場合には、 $Li(C_{12-22}PUPA)$  塩を使用すると、リチウムイオンを、特定の部位に、以前ならば許容不可能な有毒な量のリチウム投与を行わな

い限り達成できなかった濃度を送り届けることができる。

したがって、例えば、抗ウイルス治療において、 $C_{18-22}PUPA$  はそれ自体殺ウイルス活性を有することが知られているので、 $C_{18-22}PUPA$  対イオンは、殺ウイルス性リチウムイオンを脂質に富む環境に標的指向(target)させて、それ以外の方法では許容できないほどの有毒な量のリチウム投与によってのみ達成できる濃度にリチウムイオンを局所的に集積させるように働くだけでなく、該組成物の全体としての殺ウイルス効果に貢献する。

本発明の組成物の  $Li(C_{18-22}PUPA)$  塩は、好ましくは、2-6の炭素-炭素二重結合を有する酸の塩である。好ましい  $Li(C_{18-22}PUPA)$  塩としては、リノール酸、 $\alpha$ -リノレン酸、 $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ $\gamma$ -リノレン酸、アラキドン酸、アドレン酸(adrenic acid)、 $22:5n-6$ 、 $18:4n-3$ 、 $20:4n-3$ 、エイコサペンタエン酸、 $22:5n-3$ 、ドコサヘキサエン酸( $22:6n-3$ )、およびこのような酸の二種

以上の混合物、 $n-3$ および $n-6$ の $C_{18-22}PUPA$ のリチウム塩、特に6-不飽和PUPAが特に好ましい。本発明の組成物が栄養組成物として、または栄養補助剤として用いられる場合には、 $n-3$ 系統の $C_{18-22}PUPA$  (例えば、 $18:3n-3$  ( $\alpha$ -リノレン酸)、 $18:4n-3$ 、 $20:4n-3$ 、 $20:5n-3$ 、 $22:5n-3$ 、および $6n-3$ )のリチウム塩の少なくとも1種と、 $n-6$ 系統の $C_{18-22}PUPA$  (例えば、 $18:2n-6$  (リノレン酸)、 $18:3n-6$  ( $\gamma$ -リノレン酸)、 $20:3n-6$  (ジホモ $\gamma$ -リノレン酸)、 $20:4n-6$  (アラキドン酸)および $22:5n-6$ )のリチウム塩の少なくとも1種とを含有することが好ましい。 $\gamma$ -リノレン酸リチウムは、常温で白色の固体で、水およびアルコールに3g/100ccを超えて溶けるので、特に好ましい。

リチウムイオンの富脂質部位への標的指向を最良にするためには、リチウム治療に使用することを目的とした本発明の組成物は  $Li(C_{18-22}PUPA)$

19

20

塩以外の別のリチウムイオンを全く含有しないことが好ましい；しかし、リチウムを、脂質溶解性の塩および主として水溶性の塩の両方として提供することが治療上望ましい状態が存在する可能性はある。

本発明の組成物における担体材料または賦形剤の性質は、もちろん、組成物が用いられる最終的な用途によることになる。

本発明の組成物は、 $Li(C_{18-22}PUPA)$ 塩を、固体、液体または水性の担体媒体中に包含させてなるものが好都合であり、この組成物は局所、外用、経口、直腸、腔、または非経口(例えば静脈内、皮下、筋肉内または血管内)の投与で人体または動物体に投与されるのに適した形でよい。しかし、本発明の組成物、方法および用途は、経口、非経口および局所の投与に特に適し、なかでも  $Li(C_{18-22}PUPA)$ 塩の経口および静脈内の投与に適している。薬学的および消毒用の組成物は、それぞれ、経口もしくは非経口の投与に、または無生命の表面もしくは材料、例えば台所、浴室、トイレもし

くは医務室の表面または外科用もしくは歯科用の器具の局所的処理に特に適している。

無生命の表面を処理するには、本発明の消毒組成物は、担体としての基材ウェブに  $Li(C_{18-22}PUPA)$ 塩を含浸させてなるものが特に好ましい。すなわち、本発明の消毒組成物は、例えば、 $Li(C_{18-22}PUPA)$ 塩を包含する液体もしくは粉末の消毒基材からなり、場合によってはさらに殺生物性、例えば殺ウイルス性、および/または親脂性の成分を含み、場合によってはウェブ基材に担持されているものである。本発明の薬学的組成物も、必要に応じ、ウェブ基材に包含させてもよい。すなわち、薬学的組成物は  $Li(C_{18-22}PUPA)$ 塩を含浸させた包帯からなることが有利である。このような包帯剤は、吸膿を伴うまたは伴わない皮膚の病変に適用することができる。

本発明の組成物がウェブ基材、例えばセルロース性ティッシュまたは織物もしくは非織物の吸収性ウェブを有する場合には、その基材は最終用途に応じて湿潤してもよく乾燥していてもよい。

21

—188—

22



ヒトまたは動物の組織に局所的に外用する際には、本発明の組成物は、一般にゲル、クリーム、軟膏、スプレー剤、石鹸、ローション、シャンプー、乳剤、または塗液、またはその他の化粧用もしくは皮膚もしくは毛髪手入れ用配合の形態とされる。組成物は、担体としてさらに親油性成分、例えば脂質もしくは脂質溶剤を含有し、組成物の脂質標的指向性が高められていることが特に好適である。皮膚は脂質に富み、皮膚上で作用する薬剤は脂質相から水性相へまたはその逆に容易に移動することが求められるので、 $Li(C_{18-22}PUFA)$ 塩は皮膚に適用するのに特に有用である。この水溶性  $Li(C_{18-22}PUFA)$ 塩のために、必須脂肪酸は皮膚に、化粧品に特に適切でかつべたつき感や油っぽさを過度に感じさせない組成物の状態で皮膚に送り届けられる。

本発明の組成物に必要によりさらに用いられる親油性成分としては、多不飽和脂肪アルコール、特に  $C_{18-22}PUFA$  のアルコール類似体が挙げられる。これらのアルコールは  $Li(C_{18-22}PUFA)$ 塩が

良好に溶けるだけでなくそれら自身が強力な抗ウイルス剤であるので、本発明の組成物における担体として特に好ましい。

その他の適する親油性成分としては、フリーの多不飽和脂肪酸（例えば  $C_{18-22}PUFA$ ）またはそれのその他の誘導体、例えばエステル類（例えば、エチルエステル等の  $C_{18-22}$  のアルキルエステル）、アミドおよびグリセリド（例えば、モノ、ジ、およびトリグリセリド）が挙げられる。トリグリセリドとして特に好適なものは、ノマツヨイグサオイル、すなわち  $\gamma$ -リノレン酸およびリノール酸を含有するオイルに由来するものである。好適な  $C_{18-22}PUFA$  またはそれらの誘導体の原料として使用できる他の植物性オイルとしては、綿実、大豆、ピーナッツ、コーン、ペニバナ (blackcurrant)、ひまわり、ケシの実、亜麻の実、荏 (え)、クロスグリおよびリチシヤの種または実のオイルである。魚油も使用できる。

経口または直腸の投与の爲には、本発明の薬学的組成物は、通常の薬学的担体および賦形剤を使

用して、例えば、錠剤、コーティング錠剤、シロップ剤、座剤、カプセル、散剤、懸濁剤、乳剤、スプレー剤などの形に処方できる。上述したように、 $Li(C_{18-22}PUFA)$ 塩は胃内容物の通常の pH で溶解する（しかし腸の内容物または他の体液の pH では溶解しない）ので経口投与用の形態では  $Li(C_{18-22}PUFA)$ 塩が腸溶性コーティングを有し、 $Li(C_{18-22}PUFA)$ 塩の放出が胃を通過するまで遅らせられるようになっていることは特に好ましい。したがって、腸溶性コーティングを有するカプセルまたは錠剤が特に好ましい。腸チューブによる投与または直腸投与のための液剤または懸濁剤も好ましい。

注射用としては、本発明の薬学的組成物は、例えば注射用の水に、または脂質もしくは脂質溶媒の溶液に、滅菌した散剤、懸濁剤または乳剤として処方することが好ましく、やはり、他の親油性および/または殺ウイルス性の成分を含有することが好ましい。この組成物の体の富脂質ゾーンに対する標的指向性を高める為、 $Li(C_{18-22}PUFA)$ 塩は場合によってはリソソーム、すなわち人工的なナノミクロンまたはミセルの形態にある担体を備えてもよい。

本発明の組成物の非経口投与できる形のもの、非経口投与に特に有利に使用することができる。すなわち、非経口投与される  $Li(C_{18-22}PUFA)$ 塩は、非経口投与において必須脂肪酸を供給する手段とし、または必須脂肪酸欠乏症を予防しもしくは治療する為の手段として使用することができる。したがって、本発明の薬学的組成物は、短期もしくは長期の間に、必須脂肪酸源としてまたは完全栄養組成物として総合的な非経口栄養を受け取る患者に投与することができる。上述したように、必須脂肪酸（これは必須栄養素である）は現在必ずしも便利でも満足できるものでもない脂質乳剤の形でのみ投与することができる。しかし、必須脂肪酸のリチウム塩、例えばリノール酸リチウム、 $\gamma$ -リノレン酸リチウム、エイコサペンタエン酸リチウムなどは水溶液として容易に投与することができる。これらの塩は製造時に非経口栄養用水

溶液に包含させることができ、あるいは静脈輸液を開始する時に静脈用液剤に添加すべき滅菌バイアルとして調製することができる。したがって、ひとつの好ましい実施態様においては、本発明の薬学的組成物は、 $n-3$   $C_{18-22}$  の多不飽和脂肪酸のリチウム塩少なくとも一種と、 $n-6$   $C_{18-22}$  の多不飽和脂肪酸のリチウム塩少なくとも一種とを含有してなる非経口用栄養組成物の形であり、好ましくは、前記の  $Li(C_{18-22}PFA)$  塩並びにビタミン、必須ミネラルおよびカロリー源から選ばれる少なくとも一種の別の栄養素を水溶液の状態で含有してなる組成物である。

一日のキロカロリー摂取量の約1パーセントは必須脂肪酸の形で摂取されるべきであると通常言われている。最も特殊な状況下では約5パーセントほど必要であるが、したがって、ヘッドで静養し1日に2,000キロカロリーの摂取量を必要とする大人は、20〜100キロカロリーを必須脂肪酸の形で必要とする。脂質は約9kcal/gを提供するので、必須脂肪酸に対する要求は1日あたり

2〜11gの必須脂肪酸リチウム塩によって満たされ、これは1日に50〜250mgのリチウムを摂取することになる。そううつ病の治療のために経口的に1日あたり1,500mgの炭酸リチウムを投与されるほどのリチウムの1日あたりの摂取量は270mgであるので、必須脂肪酸をリチウム塩として非経口的に与えた時には、大抵の場合、1日あたりのリチウム投与量としては安全性に大きな余裕があるはずである。リチウムは白血球の産生を刺激することがわかっている。白血球の量が悪性腫瘍のための放射線もしくは化学療法のために低下させられた場合には特に、こうした  $Li(C_{18-22}PFA)$  塩の投与は他の好ましい作用を発揮することができる。滅菌した液剤、懸濁剤または乳剤の形の本発明の組成物は、ウイルス感染の伝播の危険性が存在する場合には、必要に応じ、例えば外科手術中に傷の洗浄にも使用することができる。無生命の表面を処理する組成物の場合には、本発明による組成物は適用後に除去してもよいし、または例えば予防コーティングとしてその

27

まま放置してもよい。したがって、例えば、本発明の組成物はコンドームまたはその他の性交用具に塗布してもよい。そこで、別の態様において、本発明は、本発明による殺ウイルス性組成物のコーティングを備えたまたは該組成物が含浸された性交用具、例えばコンドーム、フィルムおよびスプレー器具のような隔壁器具のごときものを提供するものであり、これらはウイルス感染の性行為による伝播の危険性を低減する。このような場合には、 $Li(C_{18-22}PFA)$  塩の担体はクリーム、ゲル、オイルまたはエマルジョンが特に好ましい。

さらに別の態様において、本発明は、本発明による組成物の製造方法を提供するものであり、該方法は  $Li(C_{18-22}PFA)$  塩を得、次に該塩を少なくとも一種の滅菌された賦形剤またはキャリア材料に包含させ、好ましくは  $C_{18-22}$  多不飽和脂肪酸アルコール、または  $C_{18-22}$  多不飽和脂肪酸のエステル、アミドもしくはグリセリドを含ませることからなる方法である。

通常のリチウム治療および  $C_{18-22}PFA$  治療に

28

有用であるほか、本発明の組成物は、胎嚢エンベロープを有するウイルス、例えばヘルペス、ポックスおよびいば（痘瘡）のウイルス、並びに皮膚に病的影響を与えるその他のウイルス、特に後天性免疫不全症候群を伝達するウイルスを始めとする性行為によって伝達されるウイルスを防除もしくは不活性化するのに一般的に適している。

したがって、別の態様において、本発明は、好ましくは本発明による殺ウイルス性組成物または本発明による性交用具の適用によって、 $Li(C_{18-22}PFA)$  塩を表面塗布する。または  $Li(C_{18-22}PFA)$  塩で人体もしくは動物体を治療のもしくは予防の処理をすることからなる、胎嚢エンベロープを有するウイルスの伝達を防除する方法を提供するものである。特に好ましい実施態様においては、本発明の方法は、胎嚢エンベロープを有するウイルスに伴う性交により伝達される疾患の伝播を抑止する方法であり、この方法は本発明による組成物または用具を体液に接触しやすい無生物のもしくは体の外表面に適用することからなるもの

である。

さらに別の構成において、本発明は、脂質エンベロープを有するウイルスを防除する方法、特にこのようなウイルスの人体間または動物間または人体もしくは動物体内の細胞間における伝播を抑制する方法に用いられる治療用もしくは予防用の薬剤または薬品の製造に  $\text{Li}(\text{C}_{10-22}\text{PUFA})$  型を使用することをも提供する。

本発明の組成物における  $\text{Li}(\text{C}_{10-22}\text{PUFA})$  塩の濃度は、もちろん、組成物の物理的性質並びに目的とする最終用途に依存する。しかし、人体に適用されまたは投与される組成物の場合には、1日あたりまたは1回の適用もしくは投与の際に体が受け入れる  $\text{Li}(\text{C}_{10-22}\text{PUFA})$  塩が  $1\text{mg} \sim 100\text{g}$ 、好ましくは  $100\text{mg} \sim 10\text{g}$ 、最も好ましくは  $200\text{mg} \sim 1\text{g}$  であるような濃度であることが好都合である。

経口または非経口の投与の組成物の場合には  $\text{Li}(\text{C}_{10-22}\text{PUFA})$  塩の1日あたりのまたは隔日の投与量が  $1 \sim 100,000\text{mg}$  特には  $1 \sim 50,000\text{mg}$ 、好ま

しくは  $100 \sim 10,000\text{mg}$  であるように投与されることが望ましく、この時  $50$ 、 $100$ 、 $250$ 、 $500$  または  $1,000\text{mg}$  の投与単位で投与するのが好都合である。局所的投与の場合には、 $\text{Li}(\text{C}_{10-22}\text{PUFA})$  塩の濃度は、重量で  $0.001 \sim 50\%$  が適当であり、例えば  $0.01 \sim 30\%$ 、好ましくは  $0.1 \sim 5\%$  である。

上述したように、リチウムはある種の疾患および不調の治療に様々な治療効果を有することが長いこと知られていた。それにもかかわらず、リチウム治療には、投与量および蓄積度に関する多岐の副作用が伴うことが多かったため、医学的指導書には、リチウムは綿密な医学的監視の下で投与されるべきであることが述べられていた。したがって、多くの不調や疾患に伴って血漿中のリチウム濃度が健康人のそれに比較してかなり低下すること、換言するとリチウムは必須微量元素であるもようであることが発見されたことはまさに驚くべきことであった。すなわち、健康人においては、血漿中のリチウム濃度は一般に  $0.4\text{mM/l}$  を

超えるが、アトピー性湿疹または脂漏性皮膚炎を患う患者ではリチウムの平均血漿濃度が  $0.025\text{mM/l}$  より低いことが見出された。アルコール中毒者、乾癪、カンジダ症、ひこう疹およびその他の真菌性皮膚感染症の患者およびコンビネーションスキンの患者も同様に血漿中のリチウム濃度の低下を示す（コンビネーションスキンとは、例えば顔や鼻のようなある皮膚域においては脂漏過多を示し例えば顔面の両側のような他の皮膚域においては過剰乾燥を呈する厄介で見苦しい病状である）。

1987年8月25日に出願された本発明者らによる英特許出願第 8719988号には、必須化学物質欠乏症に伴う状態を防除するためのリチウム含有栄養補助剤 (nutritional supplements) が記載されている。このような補助剤は本発明の目的にとり薬学的組成物と見なされるので、リチウムを  $\text{C}_{10-22}$  の塩の形で包含させることは非常に有利である。特に、その補助剤が局所的に投与可能な組成物、例えばクリーム、ゲルまたは軟膏、

非経口投与可能な組成物、例えば水性液剤、または経口投与可能な組成物、例えば錠剤もしくはカプセルの形である時に特に有利であり、中でもそのリチウム塩に胃酸抵抗性速放性コーティングが施されている経口投与する組成物である場合には特に有利である。すなわち、本発明の好ましい一実施態様では、本発明の薬学的組成物は栄養補助剤の形態である。

このような栄養補助剤は、最も好ましくは滅菌されているが、経口、非経口または局所的投与に適した形態であってよく、しかし最も好ましくは、経口摂取に適した形である。滅菌水または脱イオン水を用いて作られた液体製剤が特に好ましい。しかし、別の好ましい実施態様では、この栄養補助剤は例えば食物のような食用補助剤の形でもよい。あるいはこの栄養補助剤は、胃腸管への投与に適した通常の薬学的形態であってもよい。

この点、錠剤、コーティング錠剤、カプセル、散剤、滴剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、および凍剤が特に言及するに値する。それにもかかわら

ず、リチウムの栄養補給は、非経口投与または局所的投与によって、例えば、注射によってもしくは局所的塗布（例えば軟膏、ローション、クリーム、ペーストもしくはゲルなどの塗布）によって、または経皮イオントホレティック

(iontophoretic) デリバリーによって達成できるので、栄養補給剤は、これら投与方法のいずれか一つに適した組成物の形でよい。

栄養補給剤が、通常の薬学的形態で調製される場合には、それはもちろん通常の薬学的阻体もしくは賦形剤を含有してもよい。

経口投与の場合には、栄養補給剤は食品、例えば食べ物もしくは飲み物の形であることが都合がよく、それらに  $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PUPA})$  塩が含ませられる。この栄養補給剤は、いわゆる「完全」食品の形が特に適切であり、これは例えば、減量したい人々、術後の患者、老人の患者、回復期の病人、特定の食事に必要を待つ人々（例えば糖尿病、腹部の病変または糖尿病性神経症を患う患者）のために主要なもしくは単一の栄養源として提供する

ために調製される完全食品に類似したものである。しかし、ほとんどの人々にとっては、リチウムが補給された食物は毎日同じような量で摂取されるタイプのものが好ましい、この理由の為に、補給剤は  $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PUPA})$  塩と、穀類もしくは豆類の食物ベースとを含むものであることが特に好都合である。特に好ましい実施態様では、栄養補給剤は朝食用セリアルスの形でよい。また好ましい別の実施態様では、栄養補給剤は、リチウム含有複合ビタミン／複合ミネラルの製剤、例えば錠剤、カプセル、または液剤、特に腸溶性コーティングを有する錠剤もしくはカプセルの形をとりうる。この点において、 $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PUPA})$  塩をビタミン類およびその他の必須栄養素の一種、数種または全ての供給源と共に含有する組成物が特に好ましい。このようなビタミン類および必須栄養素としては、例えば、ビタミンA、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、C、DおよびE、並びにカルシウム、銅、亜鉛、マンガンおよび鉄から選ばれるものが挙げられる。別の実施態様では、 $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PUPA})$  塩

は経腸用栄養液剤に包含させることができる。しかし、食用補給剤は、 $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PUPA})$  塩を単一の有効成分として含んでもよい。

局所的投与の場合には、栄養補給剤は、やはり実質的に同様の量で定期的に適用するのに適した形であることが好ましく、したがって  $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PUPA})$  塩は化粧品、例えば顔面クリーム、軟膏などの中に包含させるのが特に好都合である。

栄養補給剤中のリチウム含有量は、補給剤の性質および投与経路によって選択されるが、一般には、1 ppb〜30重量%のリチウム、好ましくは1 ppm〜20%のリチウム、特に好ましくは0.001〜10%のリチウム、そして特に好ましくは1%までのリチウムの範囲である。明らかに、栄養補給剤が完全食品の形である場合には、リチウム含有量は上記した範囲の下限側になるであろう。例えば、1 ppb〜10 ppm、好ましくは10 ppb〜1 ppmの範囲が好都合である。したがって、例えば500g/日の量で投与される完全食品では、リチウム含有量5mgが考えられる。さらには、

一日の投与量は、大体、大人の体が1マイクログラム〜50mg、好ましくは1〜10mgのリチウムを一日あたり受け取るようなものである。そして、血漿中のプラズマ濃度を0.04mM/l以上に維持するようなものであることが好ましい。

本発明の薬学的組成物は、食物ベースと、それに含まれた  $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PUPA})$  塩（好ましくは、胃液抵抗性遅放性 (release delaying) コーティングを備えた）を、該補給剤が1 ppb〜1重量%のリチウムを含有するような濃度で含んでいる栄養補給剤の形をとる。殺菌されたまたは脱イオン化されたベース材料で調製された栄養補給剤が特に好ましい。

別の好ましい実施態様では、栄養補給剤は、 $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PUPA})$  塩（好ましくは、胃液抵抗性遅放性コーティングを備えている）を、ビタミン類またはミネラル類、例えば、ビタミンA、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、C、DおよびE、並びに生理学的に許容されるカルシウム、銅、亜鉛、マンガンおよび鉄の化合物からなる群から選ばれ

る必須ビタミン類またはミネラル類4種以上、好ましくは8種以上と共に含有する無菌組成物から成っている。このような栄養補助剤は、必須化学物質欠乏症に伴う高範囲の状態を助除するのに使用することができる。特に、免疫系機能不全に伴うと思われる状態および、特にコンビネーションスキーン、アトピー性湿疹、乾せん、脂漏性皮膚炎、カンジダ症、ひこう疹、真菌性皮膚感染症およびアルコール中毒症に伴う状態のような状態に特に使用することができる。本発明の用途および方法は、このような状態並びに前述したような状態の治療に関係すると考えられる。

本発明の組成物は、もちろん、他の成分、例えば通常の薬学的もしくは医薬消毒用処方剤、例えば、乳化剤、増量剤、香味剤、着色剤、界面活性剤、pH調節剤、軟膏基材、ゲル化剤、プロペラント、安定剤などをさらに含有することができる。この組成物は、生理学的に活性な他の活性剤を含有することもできる。

〔実施例〕

さて、本発明を次の非限定的な実施例によってさらに説明する。これら実施例において、パーセント、割合および部は、特記しない限り全て重量基準である。

#### 実施例 1

##### 経口投与カプセル

適当な大きさのハードまたはソフトのゼラチンカプセルの各々に $\gamma$ -リノレン酸リチウムを250、500 または1000mg詰め、場合により腸溶性コーティングを施す。

また、 $\gamma$ -リノレン酸リチウムの代わりに、エイコサペンタエン酸リチウム、アラキドン酸リチウムまたはジホモ- $\gamma$ -リノレン酸リチウムを使用し、あるいはこれら四種のリチウム塩の二以上の組み合わせを使用してもよい。

#### 実施例 2

##### 経口投与カプセル

適当な大きさのハードまたはソフトのゼラチンカプセルの各々にエイコサペンタエン酸リチウムを100 mgと、 $\gamma$ -リノレニルアルコール400 mgを

詰め、場合により腸溶性コーティングを施す。

#### 実施例 3

##### 経口投与カプセル

適当な大きさのハードまたはソフトのゼラチンカプセルの各々にアラキドン酸リチウム50mgと、ジホモ- $\gamma$ -リノレニルアルコール250 mgを詰め、場合により腸溶性コーティングを施す。

#### 実施例 4

##### 経口投与カプセル

適当な大きさのハードまたはソフトのゼラチンカプセルの各々にエイコサペンタエン酸リチウム50mgと、アラキドン酸リチウム50mgと、 $\gamma$ -リノレニルアルコール400 mgを詰め、場合により腸溶性コーティングを施す。

#### 実施例 5

##### 経口投与カプセル

適当な大きさのハードまたはソフトのゼラチンカプセルの各々に $\gamma$ -リノレン酸リチウム50mgと、エイコサペンタエン酸リチウム50mgと、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸100 mgを詰め、場合により腸溶

性コーティングを施す。

#### 実施例 6

##### 経口投与カプセル

適当な大きさのハードまたはソフトのゼラチンカプセルの各々にアラキドン酸リチウム50mgと、ドコサヘキサエニルアルコール(22:6n-3) 50mgと、メマツロイグサ油由来のトリグリセリド220 mgを詰め、場合により腸溶性コーティングを施す。

#### 実施例 7

##### 非経口投与液剤

5gの $\gamma$ -リノレン酸リチウムを単独で、または5gのアラキドン酸リチウム、エイコサペンタエン酸リチウムもしくはドコサヘキサエン酸リチウムと一緒に、食塩水またはグルコース溶液550 mlに溶かして、静脈投与用の液剤を調製する。このまたはこれらのLi(C<sub>18-22</sub>PFA)塩は、ガラスバイアル中で調製するのが便利で、バイアル中の5gの塩を次いで滅菌水に溶かし、静脈液剤に添加する。同じリチウム塩を含有する組成物を、筋肉内または皮下注射用に調製できる。

## 実施例 8

## 経腸または経腸投与液剤

5g の  $\gamma$ -リノレン酸リチウム（または別の一種の  $\text{Li}(\text{C}_{18-22}\text{PUFA})$  塩もしくは複数種の  $\text{Li}(\text{C}_{18-22}\text{PUFA})$  塩の組み合わせ）を、経腸または経腸投与液剤に溶かして、液剤を調製する。

## 実施例 9

## 経口投与乳剤

コーン油100g に溶かした5g のエイコサペンタエン酸リチウムと5g の  $\gamma$ -リノレン酸リチウムとからなる油相 1容量部を、レシチン 1%、グリセリン 2%の水溶液からなる水性相10容量部と乳化させて、乳剤を調製する。

## 実施例10

## 経口投与乳剤

コーン油100g に溶かした10g のジホモ- $\gamma$ -リノレン酸リチウムと5g のエイコサペンタエンアルコールとからなる油相 1容量部を、レシチン1.5%、グリセリン 2%の水溶液からなる水性相 7容量部とを乳化させて、乳剤を調製する。

エイコサペンタエンアルコールは、所望により、 $\gamma$ -リノレンアルコールまたは  $\text{C}_{18-22}\text{PUFA}$  の他のアルコール類似体で置き換えることができる。同様に、他の  $\text{Li}(\text{C}_{18-22}\text{PUFA})$  塩をジホモ- $\gamma$ -リノレン酸リチウムの代わりに使用できる。

## 実施例11

## 経口投与錠剤

錠剤を、常法により、生理学的に許容される錠剤化助剤を混合した  $\gamma$ -リノレン酸リチウム、アラキドン酸リチウム、エイコサペンタエン酸リチウムまたはその他のいずれかの  $\text{Li}(\text{C}_{18-22}\text{PUFA})$  塩から調製する。混合物を圧縮して、各々500mg のリチウム塩を含有する錠剤を得る。これらの錠剤は、必要に応じ、胃酸抵抗性腸溶性コーティングを施すことができる。

## 実施例12

## 化粧組成物

化粧組成物、例えば、クリーム、ローションなどは、通常の化粧組成物に十分量の  $\gamma$ -リノレン酸リチウムおよびエイコサペンタエン酸リチウム

を混合して  $\gamma$ -リノレン酸リチウム 3%およびエイコサペンタエン酸リチウム 1%を含有する組成物をつくることにより、調製することができる。組成物が水性、アルコール性または脂質性の溶媒を含まない場合には、リチウム塩は微粉末状態で使用するのが好ましい。

## 実施例13

## 肌および毛髪手入れ用組成物

肌および毛髪手入れ用組成物、例えば、ローション、クリーム、シャンプーなどは、通常の肌および毛髪手入れ用組成物に十分量の  $\gamma$ -リノレン酸リチウムおよびエイコサペンタエン酸リチウムを混合して  $\gamma$ -リノレン酸リチウム 5%およびエイコサペンタエン酸リチウム 3%を含有する組成物をつくることにより、調製することができる。

## 実施例14

## 表面消毒組成物

表面消毒組成物が、100g の70%エタノールに1g の  $\gamma$ -リノレン酸リチウムおよび1g のエイコサペンタエンアルコールを溶解することによ

り調製される。この組成物をセルロース質ティッシュに吸収させ、このティッシュを気密または液密のプラスチックで被覆した箱または紙製におい袋に包み込むことができる。

## 実施例15

## 表面消毒組成物

表面消毒組成物が、0.5%アラキドン酸リチウムの混合物を水中に乳化することにより調製される。この組成物を実施例14に記載のようにセルロース質ティッシュに吸収させることができる。

## 実施例16

## 表面消毒組成物

表面消毒組成物が、1g のジホモ- $\gamma$ -リノレン酸リチウムと1g のアラキドンアルコールと15g のコーン油とからなる油相 1容量部を、2.5%レシチン、2%グリセリンの水溶液からなる水性相10容量部と乳化させることにより調製される。

## 実施例17

## 表面消毒組成物

表面消毒組成物が、90部の水に、5部の  $\gamma$ -

リノレン酸リチウムと 5 部のアラキドン酸リチウムを溶解することにより調製される

#### 実施例 18

##### 表面消毒組成物

表面消毒組成物が、93 部の水または 70% エタノールに、2 部のエイコサペンタエン酸リチウムと 5 部の  $\gamma$ -リノレニルアルコールを溶解することにより調製される

#### 実施例 19

##### 食品組成物

栄養補給剤として用いられる朝食のセリアル類物食は、30g 当たり次の成分を含有する。

ビタミン A	4000 IU
ビタミン B <sub>1</sub>	1 mg
ビタミン B <sub>2</sub>	1 mg
ビタミン C	50 mg
ビタミン D	400 IU
炭酸カルシウム	5 mg
エイコサペンタエン酸リチウム	20 mg

47

錠剤は次いで常法によりコーティングされる。必要に応じ、 $\gamma$ -リノレン酸は胃酸抵抗性の遅放性コーティング（例えば、Eudagil コーティング）で予めコートするか、またはこのようなコーティング材料からなるマトリックス中に包含させ、粉末に粉碎し、複合ビタミン/ミネラル錠剤に包含させてもよい。

#### 実施例 21

##### 化粧組成物

ナイトクレンジング組成物が、 $\gamma$ -リノレン酸リチウム 3 重量部を、化粧用ナイトクレンジングクリーム・ベース 97 重量部と混合することによりつくられる。

#### 実施例 22

##### ボディーローション

ボディーローションが、 $\gamma$ -リノレン酸リチウム 3 重量部を、ボディーローション・ベース 96 重量部と混合することによりつくられる。

#### 実施例 23

##### フェースクリーム

ロール・オート麦（これに加える） 30 g

#### 実施例 20

##### 複合ビタミン/ミネラル錠剤

毎日摂取するための複合ビタミン/ミネラル錠剤は、1 錠当たり次の成分を含有する。

ビタミン A	4000 IU
ビタミン B <sub>1</sub>	1.5 mg
ビタミン B <sub>2</sub>	1 mg
ビタミン B <sub>6</sub>	1 mg
ビタミン B <sub>12</sub>	2 mg
ビタミン C	40 mg
ビタミン D	400 IU
ビタミン E	4 mg
炭酸カルシウム	5 mg
$\gamma$ -リノレン酸リチウム	50 mg
炭酸鉄 (II)	10 mg
硫酸マンガン	1 mg
ニコチンアミド	15 mg

錠剤化基材（これに添加） 450 mg

錠剤成分は混合され、両面凸型の錠剤に圧縮され、

48

デイ・フェースクリーム (day face cream) が、 $\gamma$ -リノレン酸リチウム 4 重量部を、フェースクリーム・ベース 96 重量部と混合することによりつくられる。

#### 実施例 24

##### 完全食品

完全食品。特に老人病または健康回復期にあるヒトに毎日 約 500g/日 投与するのに適するもの、が、 $\gamma$ -リノレン酸リチウム 70 mg を他のすべての主要必須栄養素を含有する完全食品組成物 500g と混合して調製される。

#### 実施例 25

##### 非経口栄養液剤

非経口栄養用の液剤が、リノール酸リチウム 1g を、水性非経口栄養液 500cc に溶解して、調製される。用いられる水性非経口栄養液は、例えば、バミンB (Vamin B) またはバミン・グルコース (Vamin Glucose) でよく、任意的に約 13 : 1 の容積比で Ped-EI と混合される。

#### 実施例 26

## 非経口栄養液剤

液剤が、リノール酸リチウム 1g の代わりにリノール酸リチウム 1g と  $\alpha$ -リノレン酸リチウム 0.3g を包含させる以外は、実施例25と同様にして調製される。

## 実施例27

## 非経口栄養液剤

液剤が、リノール酸リチウム 1g の代わりにリノール酸リチウム 1g、 $\alpha$ -リノレン酸リチウム 0.3g、 $\gamma$ -リノレン酸リチウム 0.3g およびエイコサペンタエン酸リチウム 0.3g を包含させる以外は、実施例25と同様にして調製される。

## 実施例28

## 非経口栄養液に付加される注射液剤

下記を含有する液剤が調製される。

- |                            |       |
|----------------------------|-------|
| (a) リノール酸リチウム              | 1 g   |
| エタノール / 0.9%食塩水 (50/50容量比) | 10 ml |
| (b) リノール酸リチウム              | 1 g   |
| $\alpha$ -リノレン酸リチウム        | 0.3 g |

エタノール / 0.9%食塩水 (50/50容量比)

10 ml

- |                            |       |
|----------------------------|-------|
| (c) リノール酸リチウム              | 1 g   |
| $\alpha$ -リノレン酸リチウム        | 0.3 g |
| $\gamma$ -リノレン酸リチウム        | 0.3 g |
| エイコサペンタエン酸リチウム             | 0.3 g |
| エタノール / 0.9%食塩水 (50/50容量比) | 10 ml |

10 ml

これらの液剤をそれぞれ無菌状態でバイアルに詰め、封じる。このようなバイアルのなかみを、まだ必須脂肪酸を含有していない非経口栄養用水性液を含む100 ml、500 mlまたはその他の大きさのビンに入れてもよい。

この実施例では、特に示した $\text{Li}(\text{C}_{18-22}\text{PUFA})$ 塩の代わりに、他のリチウム塩を使用してもよく、例えば、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸リチウム、アラキドン酸リチウム、アドレン酸リチウム、ドコサペンタエン酸 (22:5n-6) リチウムのような n-6 PUFA の塩、およびステアリン酸リチウム、20:4n-3 リチウム、ドコサペンタエン酸 (22:5n-

3) リチウムおよびドコサヘキサエン酸 (22:6n-3) リチウムのような n-3 PUFA の塩がある。

## 実施例29

## 非経口液剤

5g の  $\gamma$ -リノレン酸リチウムまたはエイコサペンタエン酸リチウム (また他の $\text{Li}(\text{C}_{18-22}\text{PUFA})$ 塩) を、5%グルコースを含有する生理食塩水 500ml に溶かし、この溶液を無菌条件下でビン、フラスコまたは袋に詰める。このような容器は、例えば、注入による $\text{Li}(\text{C}_{18-22}\text{PUFA})$ 塩の非経口投与に用いることができる。

## 実施例30

## 注射液剤

3g の  $\gamma$ -リノレン酸リチウム (また他の $\text{Li}(\text{C}_{18-22}\text{PUFA})$ 塩) を、エタノール / 0.9%食塩水 (50/50容量比) 混合液 10ml に溶かす。この溶液を滅菌条件下でバイアルに詰める。この液剤は病気の治療において $\text{Li}(\text{C}_{18-22}\text{PUFA})$ 塩の非経口投与に用いることができる。

## 実施例31

## 溶解性

$\text{Li}(\text{C}_{18-22}\text{PUFA})$ 塩形成により付与される、リチウムとPUFAの溶解性の変化を、次の実験により説明する。

- (A) 等モル量の  $\gamma$ -リノレン酸リチウム (500 mg) と塩化リチウム (128.4 mg) を、蒸留水 50 ml に溶かした。各 50 ml の水には 11.4 mg のリチウムが含まれていた。次に、各水溶液を、250 ml のクロロホルム / メタノール (2/1容量比) とともに振とうした。次のクロロホルム / メタノール相を分離し、窒素気流下で蒸発乾燥させた。クロロホルム / メタノール相からの抽出乾燥物の量を計量し、そのリチウム含有量をフレイム光度法で測定した。水性相のリチウム含有量もフレイム光度法で測定した。
- (B) 1g の純粋な  $\gamma$ -リノレン酸をクロロホルム / メタノール (2/1容量比) 10 ml に溶かした。得られた溶液を次に50mlの蒸留水と徹底的に振とうした。クロロホルム / メタノール相を分離し、窒素気流下で蒸発乾燥させ、乾燥した抽出物の量



を秤量した。

実験を 5 回繰り返し返した。得られた結果の範囲を  
次表に示す。

表 1

	水性相の全リチウムの割合 (%)	
	水性相	クロロホルム/イタノール相
塩化リチウム	95-91	1-5
γ-リノレン酸		
リチウム	11-17	83-89

表 2

	水性相の全脂肪酸/脂肪酸塩*の割合 (%)	
	水性相	クロロホルム/イタノール相
γ-リノレン酸	2-9	91-98
γ-リノレン酸		
リチウム	11-17	83-89

(\* リチウムの割合 (%) と希量として換った)

5 5

これらの結果は、γ-リノレン酸塩の状態でリチウムおよびリチウム塩であるγ-リノレン酸は水性相と脂質相との間を容易に移動するが、塩化物であるリチウムおよびフリーの酸はそうではないことを、明瞭に示している。

代理人 井原士 岩見谷 周志

第1頁の続き

@Int. Cl. 4

A 61 K 7/075  
9/00  
31/23  
33/00

識別記号

庁内整理番号

7430-4C

AAM  
AAK  
AAY  
ABE  
ABN  
ADA  
ADP  
ADR  
ADU

7431-4C